

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-148145

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 6 月 15 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/565		7252-4 C		
9/70	3 3 3	7038-4 C		
	3 4 1	7038-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平3-341921

(22) 出願日 平成 3 年 (1991) 11 月 30 日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 平野 宗彦

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製

薬株式会社内

(72) 発明者 新村 幸

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製

薬株式会社内

(72) 発明者 立石 哲郎

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製

薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストラジオール経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【目的】 エストラジオールを持続的に放出するエストラジオール経皮吸収貼付剤を提供する。

【構成】 (A-B) n-A型弾性重合体〔式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン重合体ブロック、nは3～7の整数を表わす〕、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステル及び吸水高分子を必須とする基剤成分に、薬効成分としてエストラジオールを含有したエストラジオール経皮吸収貼付剤。

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 エストラジオール経皮吸収製剤において、基剤成分が(A-B)n-A型弾性重合体〔式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン共重合体ブロック、nは3～7の整数を表す〕とポリエチレングリコール、脂肪酸エステル及び、吸水高分子を必須成分とし、薬効成分としてエストラジオールを含有してなるエストラジオール経皮吸収貼付剤。

【請求項2】 基剤成分として(A-B)n-A型弾性重合体5～50重量%、ポリエチレングリコール1～10重量%、脂肪酸エステル1～10重量%、吸水高分子1～20重量%及び薬効成分であるエストラジオール0.01～10重量%含有することを特徴とする請求項1記載のエストラジオール経皮吸収貼付剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、エストラジオールを持続的に放出するのに好適なエストラジオール経皮吸収貼付剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】エストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巣より分泌されるエストロゲン（卵胞ホルモン）である。したがって、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来し、更年期障害や月経異常などの症状が生じる。現在これらの症状を改善する目的で経口剤等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活性化されるため、十分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また高用量のため副作用等の発現性が高まるおそれがある。

【0003】そこで消化管や肝臓等を経由しない経皮投与を対象とした投与方法が検討されている。例えば特開昭57-154122号公報には、ヒドロキシプロピルセルロース-エタノールのゲルに溶解しているエストラジオールをエチレン-酢酸ビニル膜で放出を制御する方法、特開昭60-152413号公報には、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する経皮吸収製剤が開示されているのみで貼付剤に関しては何ら記載されていない。

【0004】特開昭61-17513号公報には、プロピレングリコールとグリセリンをある特定比に混合してなる薬物透過促進剤を用いた医薬組成物に関して述べられている。特開昭61-155321号公報には、粘着基剤として粘着性樹脂材料（ポリテルペン樹脂、炭化水素樹脂等）、天然ゴム又は合成ゴム（ポリイソブチレン、スチレン-ブチレン重合体、スチレン-イソブレン重合体、スチレン-エチレン-ブチレン重合体、1,4-ポリイソブレン等）及びガラクトマンナンなどの水中で膨潤することのできるポリマーを主成分とする貼付剤

が開示されている。特開昭63-233916号公報には、7層積層体からなるデバイスに関する貼付剤が開示されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記のように各種検討が行われているエストラジオール経皮吸収貼付剤は、1つには複雑な構造のため、その製造に特殊な工程を必要とし、製造設備が高くなる。他の面では含有された活性物質は限られた割合しか利用されず生物学的利用率が低い。さらにエタノール等の吸収促進剤等の添加は、経皮に投与するという面から皮膚刺激の点で問題がある。以上の問題点に鑑み、本発明者らは

- 1) シンプルな構造
- 2) 生物学的利用率の向上
- 3) 皮膚刺激の低減

を図ったエストラジオール経皮吸収貼付剤を提供することを目的とし鋭意検討を続けた結果、本発明の完成に至ったものである。

## 【0006】

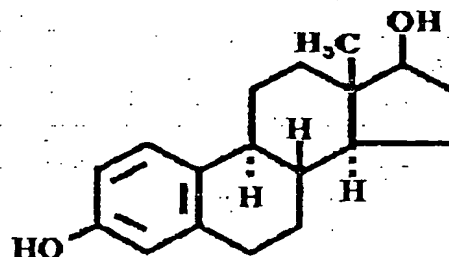
【課題を解決するための手段】すなわち本発明のエストラジオール経皮吸収貼付剤は、

- 1) 製剤のベースとして(A-B)n-A型弾性重合体〔式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン共重合体ブロック、nは3～7の整数を表す〕
- 2) ポリエチレングリコール
- 3) 脂肪酸エステル
- 4) 吸水性高分子、

を必須成分として含有するものである。本発明に用いられるエストラジオールとは、一般名エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオールであり、下記の構造式によって示される。

## 【0007】

## 【化1】



Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

このエストラジオールの含有量は、エストラジオール経皮吸収貼付剤中に0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、さらに好ましくは0.1～1重量%である。

【0008】本発明において、製剤ベースとして用いら

れる(A-B)n-A型弾性重合体は、具体的には市販品として容易に入手できるシェル化学製のスチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(カリフレックスTR-1101)、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111)等、日本合成ゴム社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(JSR5000)、日本ゼオン社製のクインタック3421等が挙げられるが、特にスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体が好適に用いられる。このような(A-B)n-A型弾性重合体を製剤ベースとして用いることによって、エストラジオールの放出、生物学的利用率の大幅な向上が図れる。

【0009】本発明において用いられるポリエチレングリコールは具体的にはポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、ポリエチレングリコール1000、ポリエチレングリコール1500、ポリエチレングリコール1540、ポリエチレングリコール4000が好適に用いられる。

【0010】本発明において用いられる脂肪酸エステルは具体的にはオレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ステアリン酸コレステリル、アジピン酸ジイソプロピルが好適に用いられる。

【0011】本発明に用いられるポリエチレングリコールと脂肪酸エステルの配合は、エストラジオールの溶解性、製剤からの放出、経皮吸収等を大幅に向上させるものである。また、ポリエチレングリコールと脂肪酸エステルをエストラジオールの溶解剤、吸収促進剤として(A-B)n-A型弾性重合体ベース製剤に配合された例はなく、それを示唆する公知文献も見あたらない。

【0012】本発明に用いられる吸水高分子は、自重の10倍以上の水を吸収しゲル化膨潤するものであって、好ましくは微粉体のもので、例えばポリアクリル酸及びその金属塩、例えばナトリウム塩、カルボキシメチル化されたポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース及びその金属塩、カルボキシメチルポリマー等に軽度の架橋結合を導入したもの又はデンブンアクリロニリルグラフトケン化物金属塩等が用いられ、好ましくは、これらの微粉体が用いられる。

【0013】具体的には(株)三洋化成製サンウエット(IM-300, IM-1000, IM-1000MPS等)、(株)製鉄化学製アクアキープ(4S, 4SH等)、(株)住友化学製スミカゲル(SP-520, SP-540, N-100, NP-1020, NP-1040等)、(株)荒川化学製アラソープ(800, 80

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 35.00部  
(商品名 カリフレックスTR-1107)

0F等)が用いられる。

【0014】これら、弾性体、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステル、吸水高分子を必須成分とする基材成分を用いることによって、利用率の向上と、貼付時の発汗等によるムレ、薬物の刺激等による発赤、気触れの大幅な低減が図れる。

【0015】本発明のエストラジオール経皮吸収貼付剤中、(A-B)n-A型弾性重合体、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステル、吸水高分子の好ましい含有量は以下の通りである。

【0016】すなわち、(A-B)n-A型弾性重合体、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステル、吸水性高分子からなる必須成分の含有量の総量は、製剤中、20~99重量%、さらに好ましくは30~60重量%である。さらに各々の成分の含有量は、製剤中(A-B)n-A型弾性重合体5~50重量%、さらに好ましくは10~20重量%、ポリエチレングリコール1~15重量%、さらに好ましくは3~10重量%、脂肪酸エステル1~15重量%、さらに好ましくは3~10重量%、吸水高分子1~20重量%、さらに好ましくは2~10重量%であり、この範囲の組合せが最も本発明の効果を現す。

【0017】本発明のエストラジオール経皮吸収製剤には、上記必須成分に加え従来公知の流動パラフィン等の軟化剤、粘着付与剤、無機充填剤の配合が適宜適量含有される。また、本発明の製剤の支持体としては、薬物の放出に影響がなく柔軟性に優れるものが望ましく、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリチレン等のフィルム又は織布、アルミ箔より選ばれるか又はこれらが張り合わされた柔軟性のあるプラスチックフィルム又は織布などの複合素材が望ましい。

【0018】次に、本発明のエストラジオール経皮吸収製剤の製造法について説明する。まず、基剤成分を加熱溶解した後、薬物、ポリエチレングリコール、脂肪酸エステルを加え、上記の支持体に展着し、ライナーで覆い、所望の形状に切断製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展着後、適当な支持体に転写圧着製品となすこともできる。このようにして得られた本発明のエストラジオール経皮吸収貼付剤は、含有薬物であるエストラジオールの放出を高め、生物学的利用率を向上させると共に、連続投与、長期投与に於ける皮膚刺激を大幅に軽減せしむるという効果を有する。

【0019】

【実施例】以下、実施例、試験例を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中、“部”とあるのはすべて重量部を意味する。

【0020】実施例1

5

6

流動パラフィン	57.99部
ポリエチレングリコール200	1.00部
オレイン酸エチル	1.00部
吸水性高分子(スミカゲルSP-520)	5.00部
エストラジオール	0.01部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 \*【0021】実施例2

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

\*

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	51.50部
ポリエチレングリコール300	5.00部
オレイン酸エチル	3.00部
吸水性高分子(スミカゲルSP-520)	5.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ※【0022】実施例3

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

※

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	30.00部
流動パラフィン	35.00部
ポリエチレングリコール400	10.00部
ミリスチン酸イソプロピル	10.00部
吸水性高分子(スミカゲルSP-520)	5.00部
エストラジオール	10.00部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ★【0023】実施例4

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

★

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	53.50部
ポリエチレングリコール600	6.00部
パルミチン酸イソプロピル	4.00部
吸水性高分子(商品名 アクアキープ4SH)	1.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ☆【0024】実施例5

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

☆

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	20.00部
流動パラフィン	47.50部
ポリエチレングリコール1000	5.00部
ステアリン酸ブチル	7.00部
吸水性高分子(商品名 アクアキープ4SH)	20.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 【0025】実施例6

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	45.50部
ポリエチレングリコール1500	7.00部
ミリスチン酸ミリスチル	7.00部
吸水性高分子(商品名 アラソープ800F)	5.00部
エストラジオール	0.50部

7

8

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 \*【0026】実施例7  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 \*

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	49.50部
ポリエチレングリコール200	4.00部
ミリスチン酸オクチルドデシル	6.00部
吸水性高分子(商品名 アラソープS-100F)	5.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 10※【0027】実施例8  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ※

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	51.50部
ポリエチレングリコール300	5.00部
ステアリン酸コレステリル	3.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-300MPS)	5.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ★【0028】実施例9  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ★20

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	35.00部
流動パラフィン	45.50部
ポリエチレングリコール400	7.00部
アジピン酸ジイソプロピル	7.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ☆【0029】実施例10  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ☆

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	25.00部
流動パラフィン	34.50部
ポリエチレングリコール600	5.00部
オレイン酸エチル	5.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂) (商品名アルコンP-100)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ◆【0030】実施例11  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ◆40

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	5.00部
流動パラフィン	42.50部
ポリエチレングリコール1000	4.00部
ミリスチン酸イソプロピル	8.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂) (商品名アルコンP-100)	35.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 50 断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

## 【0031】実施例12

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	50.00部
流動パラフィン	22.00部
ポリエチレングリコール1500	7.00部
パルミチン酸イソプロピル	3.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂) (商品名アルコンP-100)	12.50部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 \* 【0032】実施例13  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 \*

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	27.00部
流動パラフィン	38.50部
ポリエチレングリコール300	2.00部
ステアリン酸ブチル	2.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ※ 【0033】実施例14  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ※

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	26.50部
流動パラフィン	36.00部
ポリエチレングリコール300	5.00部
ミリスチン酸ミリスチル	5.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	2.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ★ 【0034】実施例15  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ★

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	25.00部
流動パラフィン	32.50部
ポリエチレングリコール400	5.00部
ミリスチン酸オクチルドデシル	7.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 【0035】実施例16  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	22.50部
流動パラフィン	30.00部
ポリエチレングリコール400	7.00部
ステアリン酸コレステリル	5.00部

11

12

吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS)	10.00部
粘着付与剤 (ロジンエステル)	25.00部
(商品名KE-311)	
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 \* 【0036】実施例17

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 \*

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	22.50部
(商品名 カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	27.00部
ポリエチレングリコール600	10.00部
アジピン酸ジイソプロピル	10.00部
、 吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤 (ロジンエステル)	25.00部
(商品名KE-311)	
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ※ 【0037】実施例18

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ※

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	25.00部
(商品名 カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	33.50部
ポリエチレングリコール600	8.00部
オレイン酸エチル	3.00部
吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	25.00部
(商品名アルコンP-100)	
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ★ 【0038】実施例19

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ★

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	25.00部
(商品名 カリフレックスTR-1111)	
流動パラフィン	34.50部
ポリエチレングリコール1000	2.00部
ミリスチン酸イソプロピル	8.00部
吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	25.00部
(商品名アルコンP-100)	
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ☆ 【0039】実施例20

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ☆

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	22.50部
(商品名 カリフレックスTR-1107)	
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	29.00部
ポリエチレングリコール1000	10.00部
パルミチン酸イソプロピル	3.00部
吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	25.00部
(商品名アルコンP-100)	
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 50 断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

13

14

## 【0040】実施例21

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	22.50部
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	32.00部
ポリエチレングリコール1500	6.00部
ステアリン酸ブチル	4.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂) (商品名アルコンP-100)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 \* 【0041】実施例22

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 \*

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	25.00部
流動パラフィン	29.50部
ポリエチレングリコール1500	7.00部
ミリスチン酸ミリスチル	8.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ※ 【0042】実施例23

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ※

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	22.50部
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	32.00部
ポリエチレングリコール300	3.00部
オレイン酸エチル	7.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ★ 【0043】実施例24

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ★

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	22.50部
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	32.00部
ポリエチレングリコール400	5.00部
ミリスチン酸イソプロピル	5.00部
吸水性高分子(商品名 サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名KE-311)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 【0044】比較例1

断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	25.00部
---	--------



15

ポリイソブチレン  
流動パラフィン  
ポリエチレングリコール300  
ミリスチン酸ミリスチル  
粘着付与剤 (ロジンエステル)  
(商品名KE-311)  
エストラジオール

16

5.00部  
32.50部  
5.00部  
7.00部  
25.00部  
0.50部

この処方で上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 \* 【0045】比較例2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 25.00部  
(商品名 カリフレックスTR-1107)  
ポリイソブチレン 5.00部  
流動パラフィン 39.50部  
吸水性高分子 (商品名 サンウエットIM-1000MPS) 5.00部  
粘着付与剤 (ロジンエステル) 25.00部  
(商品名KE-311)  
エストラジオール 0.50部

この処方で上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切 ※ 【0046】参考例1  
断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。 ※

アクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤 93.16部  
(商品名 NISSETSU PE-300 固形分40%) (乾燥後84.47部)  
ポリエチレングリコール300 2.21部  
(乾燥後 5.01部)  
オレイン酸エチル 2.21部  
(乾燥後 5.01部)  
吸水性高分子 (商品名 スミカゲルSP-520) 2.21部  
(乾燥後 5.01部)  
エストラジオール 0.22部  
(乾燥後 0.50部)

この処方で混合した後、溶剤蒸発後の膏体厚みが実施例 30★断しエストラジオール経皮吸収貼付剤とした。  
と同様になるよう上記の支持体、又はライナーに展膏 【0047】参考例2  
し、以後は上記の製造法に従い作製し所望の大きさに切★

シリコン粘着剤 80.50部  
(商品名 シラスコン 355Medical Adhesive)  
ポリエチレングリコール300 5.00部  
オレイン酸エチル 7.00部  
吸水性高分子 (商品名 スミカゲルSP-520) 7.00部  
エストラジオール 0.50部

この処方で混合した後、膏体厚みが実施例と同様になる  
よう上記の支持体、又はライナーに展膏し、以後は上記  
の製造法に従い作製し所望の大きさに切断しエストラジ  
オール経皮吸収貼付剤とした。

【0048】試験例1 (ヘアレスマウス皮膚透過試験  
1)

実施例2、参考例1、2を用い、ヘアレスマウス皮膚透  
過試験を行い試験結果を図1に示す。試験結果に示さ  
れるように、実施例2は参考例1、2に比較し、明らか  
にエストラジオールの放出が高いことを示している。こ  
れは本発明の製剤が基剤成分として又は(A-B)n-A  
型弾性重合体とポリエチレングリコールと脂肪酸エス

テルを用いていることに起因するものである。すなわち  
本発明の有用性を裏づけるものである。

【0049】試験例2 (ヘアレスマウス皮膚透過試験  
2)

実施例15、17、23、比較例2を用い、ヘアレスマ  
ウス皮膚透過試験を行い結果を第2図に示す。試験結果  
に示されるように、実施例15、17、23は比較例2  
に比較し、明らかにエストラジオールの放出が高いこと  
を示している。これは本発明の製剤が、ポリエチレング  
リコールと脂肪酸エステルを用いていることに起因する  
ものである。すなわち本発明の有用性を裏づけるもので  
ある。

17

18

## 【0050】試験例3（皮膚刺激試験）

実施例14～16、23、比較例1を用い、健康成人男15名子の胸部に3.5日間、貼付し皮膚の状態を観察した。表1に示されるように、実施例14～16、23は比較例1に比較し、明らかに皮膚刺激が少なく吸水高\*

\*分子の配合による効果が現れているものである。すなわち本発明の有用性を裏づけるものである。

## 【0051】

## 【表1】

	—	±	+	++	合 計	陽性率 ±以上%
実施例14	12	2	0	0	15	13.3
実施例15	14	1	0	0	15	6.7
実施例16	14	1	0	0	15	6.7
実施例23	14	1	0	0	15	6.7
比較例1	4	3	4	4	15	73.3

なお、皮膚刺激判定基準は下記の通りである。

変化なし ; —

微弱な発赤 ; ±

明瞭な発赤 ; +

重篤なかぶれ ; ++

## 【0052】試験例4（ウサギ血中濃度測定試験）

実施例15、17、23、比較例2を用い、ウサギ血中濃度測定を行った。日本白色家うさぎの背部の毛を除去し、経時的に血中のエストラジオール濃度を測定した。試験結果を図3に示す。試験結果に示されるように、実施例15、17、23は比較例2に比較し血中濃度の立ち上がり、放出量、持続性の全てにわたり上回っている。すなわち本発明の有用性を裏づけるものである。

## 【0053】

【発明の効果】以上説明したように、(A-B)n-A型弾性重合体とポリエチレングリコール、脂肪酸エステル、吸水高分子を必須成分として含む本発明のエストラジオール経皮吸収貼付剤は、エストラジオールの放出に

20 最も適した製剤となり、充分な薬効を発現し、しかも発赤、かぶれ等のないまさに理想的なエストラジオール経皮吸収貼付剤として、産業上非常に有用である。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】ヘアレスマウス皮膚透過試験1である。

【図2】ヘアレスマウス皮膚透過試験2である。

【図3】ウサギ血中濃度測定試験である。

## 【符号の説明】

図1において、

○：実施例2のエストラジオール経皮吸収貼付剤

□：参考例1のエストラジオール経皮吸収貼付剤

△：参考例2のエストラジオール経皮吸収貼付剤

図2及び図3において、

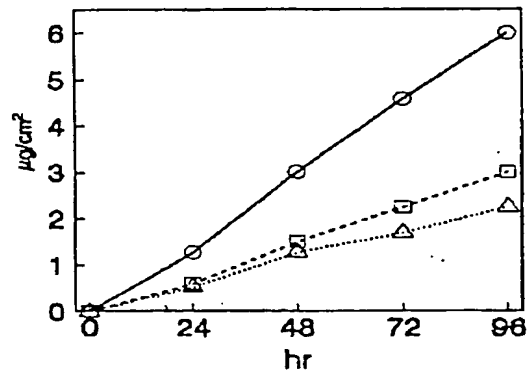
○：実施例23のエストラジオール経皮吸収貼付剤

□：実施例17のエストラジオール経皮吸収貼付剤

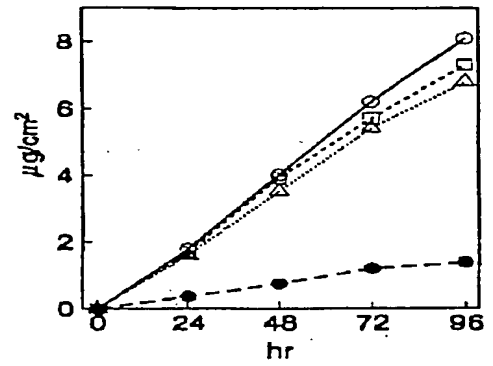
△：実施例15のエストラジオール経皮吸収貼付剤

●：比較例2のエストラジオール経皮吸収貼付剤

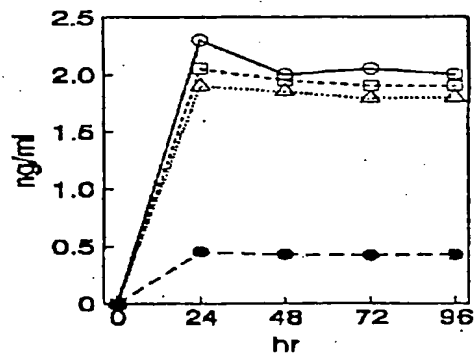
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 中川 晃  
佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製  
薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**